

AVANÇOS TECNOLÓGICOS NO DIAGNÓSTICO DO HIV

Ana Leticia Varotto¹, Anagelly Aparecida Klein¹, Emyr Hiago Bellaver²

¹Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP. Acadêmicos do Curso de Biomedicina.

²Laboratório Escola de Análises Clínicas da Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – LEAC UNIARP. Núcleo de Ciências da Saúde – Coordenação do Curso de Biomedicina.

Introdução/Fundamentos: O HIV, identificado em 1984 como causador da AIDS, inicialmente foi associado à comunidade homossexual, mas posteriormente identificado em outros grupos, revelando sua transmissão pelo contato com sangue contaminado, relações sexuais sem preservativos, uso de objetos perfurocortantes compartilhados, transfusões de sangue e transmissão vertical. O diagnóstico de HIV evoluiu significativamente, ao longo dos anos, facilitado o rastreamento e auxiliando no controle da infecção. **Objetivos:** Analisar os progressos tecnológicos no diagnóstico do HIV desde a sua descoberta. **Delineamento/Métodos:** Para alcance dos objetivos utilizou-se de uma revisão qualitativa da literatura, de caráter descritivo. A pesquisa foi conduzida em bases de dados como PubMed, SciELO, Web of Science, Google Acadêmico, além de sites governamentais e de ONGs, utilizando palavras-chave como "diagnóstico do HIV" e "evolução tecnológica". Foram selecionadas publicações dos últimos dez anos, em inglês e português, que discutem os avanços no diagnóstico do HIV e na monitorização da AIDS, excluindo estudos não relacionados diretamente ao diagnóstico. **Resultados:** O período entre a exposição ao HIV e a detecção de anticorpos pode resultar em testes negativos. A soroconversão, entre 21 a 28 dias após a infecção, é o momento em que o organismo começa a produzir anticorpos, permitindo a detecção do vírus. Desde 1985, quatro gerações de imunoenaios foram desenvolvidas. A primeira geração detectava apenas anticorpos IgG, com uma janela de 35 a 45 dias. A segunda geração, em 1987, aprimorou a especificidade, reduzindo essa janela para 25 a 35 dias. A terceira geração, em 1991, permitiu a detecção de IgM e IgG, com uma janela de 20 a 30 dias. A quarta geração, lançada em 1997, detecta anticorpos e o antígeno p24, com uma janela de aproximadamente 15 dias. Testes rápidos, como imunocromatografia, fornecem resultados em 30 minutos. Esses avanços, junto com técnicas moleculares, aprimoraram a precisão e acessibilidade dos diagnósticos de HIV.

Conclusões/Considerações finais: Os testes rápidos para HIV permitem diagnóstico confiável em minutos, mesmo em áreas remotas. Técnicas moleculares detectam o vírus precocemente e identificam subtipos, melhorando o tratamento. Apesar dos avanços, a detecção e tratamento eficazes do HIV exigem pesquisas contínuas, especialmente devido à variabilidade genética do vírus e novas cepas emergentes.

Palavras-chave: Desenvolvimento tecnológico; Teste de HIV; Tecnologia Biomédica.

INTRODUÇÃO

O HIV (*Acquired immunodeficiency virus*) foi identificado em 1984 como agente causador da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS - *Acquired immune deficiency syndrome*), nomeada em 1982, pois até então existia apenas o alerta sobre um vírus que afetava o sistema imunológico, ocasionando infecções oportunistas até então facilmente controladas em um organismo saudável (National Geographic, 2022). Os primeiros casos, foram notificados em 1981, nos Estados Unidos ao CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), pelo aumento de casos de pneumonia fúngica, ocasionada por *Pneumocystis carinii* e de sarcoma de Kaposi em homossexuais masculinos até então saudáveis. Sendo assim considerada uma doença homossexual, até ser comprovada a contaminação de recém-nascidos e posteriormente em mulheres, levando ao conhecimento de que a disseminação ocorre pelo contato com o sangue contaminado (Rachid e Scheter, 2017). A transmissão viral pode ocorrer por via sexual sem preservativos (vaginal, anal ou oral), uso de perfurocortantes compartilhados ou outros instrumentos contaminados, transfusão de sangue contaminado, transmissão vertical (mãe infectada para o feto durante a gestação, parto ou amamentação) ou por contato de fluidos contaminados com úlceras (Brasil, 2022).

Ao longo dos anos, os avanços tecnológicos têm desempenhado um papel crucial na evolução dos testes para o HIV e testes de anticorpos do HIV, melhorando não apenas sua precisão e sensibilidade, mas também tornando-os mais acessíveis e rápidos (UNAIDS 2023).

Os avanços tecnológicos incluem testes baseados em biomarcadores com combinação de antígenos e anticorpos, plataformas moleculares e autotestes, que permitem a eficácia do diagnóstico, de fácil acesso e rápida detecção, contribuindo para personalizar o tratamento, oferecendo uma abordagem mais específica na terapia antirretroviral para o HIV que proporciona qualidade e aumento da expectativa de vida de pessoas portadoras do HIV, tornando possível a redução da carga viral do portador, controlando as complicações causadas e evitando o desenvolvimento da AIDS (Tivanello *et al.*, 2024). Este trabalho tem como objetivo analisar os progressos tecnológicos no diagnóstico do HIV desde sua descoberta.

METODOLOGIA

O presente estudo faz parte da leitura interdisciplinar do curso de Biomedicina da Universidade do Alto Vale do Rio do Peixe-UNIARP e aborda uma revisão bibliográfica qualitativa, de caráter descritivo, que visa explorar o desenvolvimento tecnológico nos métodos para diagnóstico do HIV. A busca inicial foi realizada em bases de dados científicos, incluindo PubMed, SciELO, Web of Science, Google Acadêmico, sites governamentais e de organizações não governamentais utilizando as palavras-chaves: diagnóstico do HIV, evolução tecnológica, testes rápidos para HIV

e evolução do tratamento do HIV. Como critérios de inclusão, foram selecionadas publicações, preferencialmente, dos últimos dez anos, em inglês e português, que discutem os avanços tecnológicos no diagnóstico do HIV e acompanhamento da AIDS, além de novas tecnologias utilizadas para diagnóstico, sua aplicabilidade e eficácia. Foram excluídos estudos que não estavam diretamente relacionados ao diagnóstico do HIV.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O HIV é um retrovírus, da subfamília *Lentiviridae*, com tempo de incubação prolongado até o surgimento dos sintomas causados pela infecção. Se trata de um vírus que apresenta em seu núcleo duas cópias de RNA de cadeia simples, encapsuladas por uma camada proteica/nucleocapsídeo, um capsídeo e um envelope externo composto por uma bicamada fosfolipídica (Ministério da Saúde, 2018). Em seu núcleo, junto com o RNA, possui a enzima transcriptase reversa, permitindo que o RNA viral seja convertido em DNA, sendo copiado em RNA mensageiro integrado à célula e assim desencadear a sua replicação juntamente com o DNA humano, gerando uma variabilidade genética que traz os maiores desafios para prevenção, diagnóstico e tratamento da patologia (Rachid e Scheter, 2017). Segundo o Ministério da Saúde, 2018, o genoma do HIV possui três principais genes que codificam as proteínas estruturais e enzimas virais, sendo elas: *gag*, *pol* e *env*. Assim, a nomenclatura das proteínas virais leva a abreviação “gp” para glicoproteína ou “p” para proteína, seguida de um número que identifica o peso molecular.

O gene *gag* codifica a proteína p55, da qual se formam proteínas estruturais do capsídeo: p6, p9, p17 e p24. O capsídeo que circunda o RNA viral contém p24, p6 e p9, enquanto a p17 se encontra entre o núcleo e o capsídeo, revestindo a superfície interna da membrana viral. O gene *pol* é estrutural e codifica as enzimas p66 e p51 que compõe a enzima transcriptase reversa, a integrase (p31) que faz a integração do RNA viral ao DNA do hospedeiro e a protease (p10) responsável pela clivagem após a liberação da partícula viral da célula do hospedeiro. E, por fim o gene *env* codifica as glicoproteínas gp160, gp120 e gp41, encontradas no envelope viral. A gp160 é precursora da formação de gp120 e gp41, responsáveis pela fusão do HIV na membrana celular do hospedeiro. O reconhecimento dessas proteínas e a estrutura a qual estão presentes no vírus, tornaram possível o desenvolvimento dos testes diagnósticos para o HIV e seu tratamento (Brasil, 2022).

O sistema imune desencadeia reações pela interação dos linfócitos com antígenos. A partir disso, ocorre um processo de maturação para as unidades de reconhecimento ao agente patológico, conhecida como MHC. De acordo com (Rachid e Scheter, 2017), as células infectadas pelo HIV são, principalmente, as que apresentam receptor CD4, que permitem o acoplamento do vírus na célula TCD4. Em um processo infeccioso, muitas células TCD4 estão presentes na região infectada, o que permite a invasão, iniciando assim a ação da transcriptase reversa, unindo o RNA viral ao DNA celular e dando início a sua replicação juntamente com a divisão celular. Desta maneira, a resposta imunológica inata aumenta a carga viral no organismo e presença dos linfócitos TCD4 infectados, sendo disseminados aos linfonodos e mantendo a produção viral latente em TCD4 de memória. Após esse período de replicação, ocorre um pico de viremia por volta dos 21 a 28 dias após a exposição ao HIV. A resposta imunológica adquirida é tardia e ocorre o aumento dos linfócitos TCD8 que exerce um controle parcial da infecção, levando a depleção dos TCD4 e a progressão da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) que passa a

comprometer o organismo e o funcionamento do sistema imune do indivíduo contra infecções oportunistas.

RESULTADOS E DISCUÇÕES

O período entre a exposição do vírus e a detecção dos anticorpos pelos testes laboratoriais, é a janela imunológica, neste período os resultados serão negativos. A soroconversão determina que o organismo produziu o anticorpo em resposta a um antígeno é o que permite a positivação do teste. No caso do HIV, a soroconversão pode levar de 21 a 28 dias após o contágio ou até meses (Brasil, 2018).

Segundo o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das ISTs, HIV/AIDS e Hepatites Virais, 2018, em 1985, após a descoberta do HIV, iniciou-se o desenvolvimento de imunoenaios (ELISA) para o diagnóstico da infecção e com a evolução tecnológica, sucederam-se 4 gerações de metodologias:

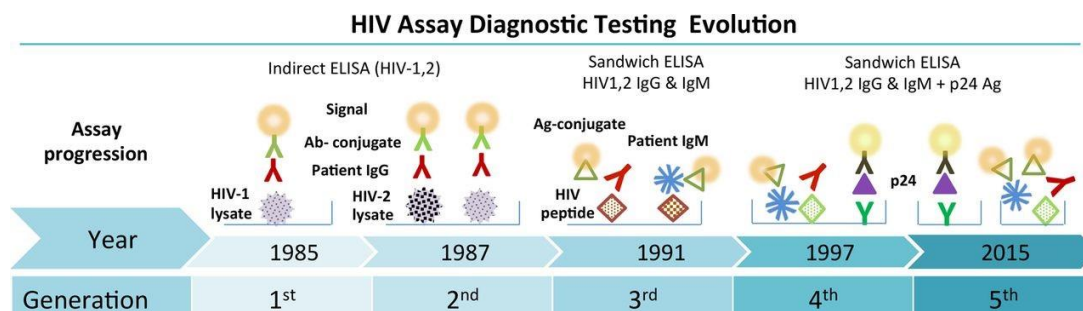
Imunoenaios de primeira geração (1985): detecção de anticorpos específicos (anti-IgG humana) de forma indireta. Antígenos obtidos a partir da cultura do HIV em linhagem celular humana, onde realizava-se a cultura e o sobrenadante era utilizado a partir de centrifugação que expõe as proteínas virais. Essas proteínas eram purificadas, porém algumas sofriam degradação durante o processo. Proteínas de origem celular humana e impurezas provenientes do meio de cultura também faziam parte do caldo utilizado, levando a um ensaio pouco específico, tendo uma janela de detecção entre 35 e 45 dias, se tornando inviável para diagnóstico.

Segunda geração (1987): também sendo um ensaio indireto com a utilização de antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos derivados das proteínas do HIV. O HIV possui regiões antigênicas em determinadas proteínas, os epítomos imunodominantes, que são alvos da resposta imunológica adquirida. Proteínas imunodominantes fracas, tornam a resposta deste diagnóstico inespecífica. A janela de soroconversão para este teste é de 25 a 35 dias.

Terceira geração (1991): são ensaios imunométricos, que permitem dupla identificação, utilizando antígenos recombinantes ou peptídeos sintéticos permitindo a detecção de antígenos antiHIV IgM e IgG. A IgG possui dois sítios de ligação e a IgM possui cinco. Assim um antígeno se liga a um dos sítios e os outros ficam livres para se ligar a outros antígenos conjugados antiHIV, tornando o ensaio mais sensível e específico para a detecção do HIV em uma janela de soroconversão de 20 a 30 dias.

Quarta geração (1997): detecta o antígeno p24 e anticorpos específicos antiHIV. Nesse caso ocorre a detecção de todas as classes de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA e IgE) contra proteínas combinantes ou peptídeos sintéticos derivados das glicoproteínas gp41 e gp120/160 do HIV. A detecção consiste na captura do antígeno p24 presente no soro e um conjugado constituído por um anticorpo específico contra a proteína p24. A janela de soroconversão neste imunoenasão é de aproximadamente 15 dias.

Figura 1 - Representação esquemática da evolução de 30 anos dos testes de diagnóstico de HIV.



Fonte: Adaptado de AlexandreTS 2016.

A partir dos imunoenaios foram desenvolvidos testes rápidos que avaliam marcadores da infecção por HIV, analisando as proteínas, genoma viral e os anticorpos formados em resposta a exposição ao vírus. Nos dias de hoje, os testes comercializados detectam antígenos e anticorpos do HIV a partir de amostras de sangue total, plasma ou soro com resultados em até 30 minutos (Brasil, 2018).

Teste por imunocromatografia (fluxo lateral): anticorpos da amostra com uma solução tampão fluem lateralmente por uma membrana, interagindo com um conjugado de proteína A e ouro coloidal e segue até a área teste. O complexo anticorpo-conjugado se liga aos antígenos presentes na membrana formando uma linha colorida. Caso seja negativo, essa linha não irá se formar.

Teste por imunocromatografia de dupla migração - DPP: detecta HIV tipo 1 e tipo 2 e ocorre por migração da amostra com solução tampão da mesma forma que o fluxo lateral.

Teste por imunocaptação (flow through): possui uma membrana absorvente abaixo da membrana de nylon, onde a amostra é depositada. Os anticorpos da amostra reagem com os antígenos presentes na membrana e formam um complexo. Em seguida é adicionado o complexo de proteína A e a concentração de ouro coloidal permitirá a formação de um ponto colorido, permitindo a leitura do teste.

No decorrer dos anos, vários outros testes foram desenvolvidos e utilizados para diagnóstico com base no conhecimento da estrutura viral e interação molecular que ocorre nas células receptoras. Porém muitos deles foram descartados pelo grande número de erros de diagnóstico. Com base nas pesquisas mais recentes sobre o HIV, as técnicas de diagnóstico confiáveis de alta sensibilidade e especificidade utilizados são os testes rápidos acima descritos e confirmados pela análise molecular, denominados ELISA de terceira e quarta geração.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização de testes rápidos passou a permitir que pessoas em áreas remotas ou com recursos limitados obtenham resultados confiáveis em questão de minutos, para o diagnóstico inicial relacionado ao HIV. Além disso, o desenvolvimento de técnicas moleculares tem fornecido ferramentas para detectar o vírus precocemente e identificar diferentes subtipos virais, proporcionando um tratamento adequado, conforme mencionado por Leal *et al.*, 2021, melhorando a qualidade e expectativa de vida dos portadores. Apesar dos avanços, a detecção precoce e o tratamento eficaz do HIV continuam a ser uma área que requer atenção contínua, considerando o

surgimento de novas cepas virais, decorrente da variabilidade genética gerada durante a replicação do HIV.

Deste modo, se fazem necessárias pesquisas clínicas contínuas utilizando tecnologias inovadoras para otimizar o diagnóstico e tratamento dos portadores do HIV, assim como o desenvolvimento de uma possível prevenção vacinal, sem deixar de lado as práticas de prevenção já conhecidas e comprovadas.

REFERÊNCIAS

ALEXANDRETS. 2016. Teste de diagnóstico do vírus da imunodeficiência humana: 30 anos de evolução. Clin Vacina Immunol 23: <https://doi.org/10.1128/CVI.00053-16>

BRASIL. **Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Adultos e Crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 149 p.

BRASIL. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos: Módulo 1: Tratamento. [Brasília: Ministério da Saúde, 2024](#)

DELVES et.al., **Roitt Fundamentos de Imunologia**. Revisão técnica Arnaldo Feitosa Braga de Andrade - 13ª edição. Rio de Janeiro, 2023.

HECHT, F. M. et al. **Use of rapid diagnostic tests to improve HIV detection in resource-limited settings**. Journal of Infectious Diseases, v. 220, n. Supplement_5, p. S270-S276, 2019.

LEAL, S. C. et al. **Biosensors for rapid and sensitive detection of HIV**. Biosensors and Bioelectronics, v. 178, p. 113004, 2021.

NATIONAL GEOGRAPHIC BRASIL. Qual origem da Aids? Disponível em: <https://www.nationalgeographicbrasil.com/ciencia/2022/11/qual-e-a-origem-da-aids> ACESSO EM 14 DE ABRIL DE 2024

RACHID E SCHETER. **Manual de HIV / Aids**; Authors, Marcia Rachid, Mauro Schechter; Publisher, Thieme Revinter, 2017; ISBN, 8554651057, 9788554651053; Length, 276 pages.

TIVANELLO, Eduardo Alves; PELLIZZON, Enzo Bach; ANDRADE, Paulo Henrique Almendra; SILVA, Antonio Cezar Cordeiro da; ANDRADE, Stênio Alves Leite de. **Avanços recentes no diagnóstico precoce e tratamento do HIV: uma revisão de literatura**. Ciências da Saúde, v. 28, n. 132, p. 1-20, mar. 2024.

UNAIDS. **Global HIV & AIDS statistics — Fact sheet. UNAIDS, 2021.**